



TITLE:

Development of Iron-Catalyzed C-N and C-C Bond Forming Reactions toward Functional Arylamine Synthesis(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Aoki, Yuma

CITATION:

Aoki, Yuma. Development of Iron-Catalyzed C-N and C-C Bond Forming Reactions toward Functional Arylamine Synthesis. 京都大学, 2019, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21780>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2020-03-01に公開

京都大学	博士（工学）	氏名	青木 雄真
論文題目	Development of Iron-Catalyzed C–N and C–C Bond Forming Reactions toward Functional Arylamine Synthesis（機能性芳香族アミン類の合成を志向した鉄触媒炭素-窒素及び炭素-炭素結合生成反応の開発）		
<p>芳香族アミン類は、電子材料、医薬品・農薬などの機能性化合物や有機合成反応の配位子などに広く用いられている。この芳香族アミン構造を構築する上で、炭素-窒素結合生成反応は必須である。その最も強力な構築法が、遷移金属触媒を用いる芳香族化合物のアミノ化反応である。更に、炭素-炭素結合生成反応をはじめとする芳香族アミン類の官能基化反応においても、遷移金属触媒を用いた例が多く報告されている。上記反応の開発は、既存の機能性アミン化合物の高効率的合成法の提供のみならず、新規機能性アミン化合物の創製にもつながる。これらの展開に重要なのは、新規な反応性、選択性の発現であり、その達成には、従来の反応とは違う触媒活性種を起点とすることが鍵となる。従来の遷移金属触媒を用いた炭素-窒素及び炭素-炭素結合生成反応は、パラジウムや銅を触媒として用いた例がそのほとんどを占めているが、鉄を触媒として用いた例は少なく、未だ開発の余地があり、また、その反応活性種の構造および化学的性質は未知未踏の領域にある。</p> <p>本学位論文は、鉄ジアミド種を鍵中間体に用いた鉄触媒炭素-窒素及び炭素-炭素結合生成反応の開発に関する成果をまとめたものであり、序論を含めた全六章から構成されている。</p> <p>第一章では、ジアリールアミンと無保護のアミノ基やヒドロキシ基を有する芳香族ハロゲン化物の官能基選択的 C–N カップリング反応の開発について述べられている。一般的にジアリールアミンと芳香族ハロゲン化物の C–N カップリング反応において、無保護のアミノ基やヒドロキシ基を有する芳香族ハロゲン化物を求電子剤として用いた場合、芳香族ハロゲン化物間での炭素-ヘテロホモカップリング反応が進行してしまうため、目的のトリアリールアミン類を効率的に得ることは難しく、保護基の導入を必要とする場合が多い。本章では、Grignard 反応剤を用いジアリールアミンと芳香族ハロゲン化物のアミノ基（ヒドロキシ基）を脱プロトン化し、対応するマグネシウムアミド（フェノキシド）を調製後、触媒量の塩化鉄(II)・四水和物を加え、加熱攪拌することでジアリールアミンのアミノ基への選択的な C–N カップリング反応が進行することを見出している。求電子剤として無保護のハロカルバゾール、ハロインドール、ハロアニリン、ハロフェノールを用いることが可能である。保護基の導入を必要としない本アミノ化反応を用いることで、無保護のアミノ基やヒドロキシ基を有するトリアリールアミン類の直接的な合成を可能とした。</p> <p>第二章では、新規オルト位 C–F アミノ化反応を用いることで、合成容易なジアリールアミンからジアリールジヒドロフェナジン類をワンポットで合成することに成功している。ジアリールジヒドロフェナジン類は、有機電子材料や有機合成反応における光酸化還元触媒として展開可能な化合物である。従来の一般的な合成法として、フェナジン（ジヒドロフェナジン）と芳香族ハロゲン化物の C–N カップリング反応があげられるが、ハロゲン基（Cl, Br）の共存が難しいことや原料の調製に複数の合成段階を必要とするなどといった課題が残る。本学位申請者は、新規オルト位 C–F アミノ化反応を開発することで、上記課題を解決することに成功した。Grignard 反応剤を用い調製したジアリールアミンのマグネシウムアミドへ触媒量の塩化鉄(II)および化学量論量のジブロモエタンを加え、加熱攪拌することで、オルト位 C–F アミノ化反応を経る二量化反応、続く生成したオルトフェニレンジアミン類の分子内 C–F アミノ化反応が連続的に進行し、ジアリールジヒドロフェナジン類が得られる。クロロ基やブロモ基を脱離基に用いた場合、反応が進行しないことから本アミノ化反応が、芳香族求核置換（S_NAr）反応で進行していることが示唆された。この反応性、選択性によりハロゲン基（F, Cl, Br）の共存が可能であり、従来合成が難しかった置換様式のジアリールジヒドロフェナジン類の簡便合成を可能とした。</p>			

京都大学	博士（工学）	氏名	青木 雄真
<p>第三章では、ジアリールアミンの分子間オルト位 C-H アミノ化反応を開発し、窒素原子上に三つのアリール基を有するオルトフェニレンジアミン類を単純なジアリールアミンから一段階で合成することに成功している。多重に <i>N</i>-アリール化されたオルトフェニレンジアミン類は、有機電子材料の主骨格として注目されている。しかしながら、従来の C-N カップリング反応によってフェニレンジアミン骨格にアリール基を段階的に導入する手法では、選択性の制御が容易ではなく多種の生成物を与える。特に窒素原子上に三つのアリール基を有するオルトフェニレンジアミン類の合成においては、四つ目のアリール基の導入が競合する問題がある。本章では、Grignard 反応剤とジアリールアミンから調製したマグネシウムジアリールアミドへ触媒量の塩化鉄(II)及び酸化剤にジブロモエタンを加え、加熱攪拌することで、アミノ基のオルト位での C-H アミノ化反応が進行し、対応するオルトフェニレンジアミン類が得られることを明らかとした。また、DFT 計算及び反応溶液の XAFS 解析による推定反応機構の評価を行い、新たな C-H アミノ化反応機構を提唱した。</p> <p>第四章では、鉄触媒存在下、第三章で得られたオルトフェニレンジアミン類の分子内 C-H アミノ化による縮環反応が進行し、対応するジアリールジヒドロフェナジン類が得られることを見出している。Grignard 反応剤を用いオルトフェニレンジアミン類のマグネシウムアミドを調製後、触媒量の臭化鉄(III)及び化学量論量のジブロモエタンを加え、加熱攪拌することで、分子内 C-H アミノ化反応が進行し、対応するジアリールジヒドロフェナジン類が得られる。また、触媒量の塩化鉄(II)存在下、原料、塩基の LiHMDS、マグネシウム塩、ジブロモエタンを加え、加熱攪拌することで、同様な分子内 C-H アミノ化反応が進行し、対応するジアリールジヒドロフェナジン類が得られる。第三章の分子間 C-H アミノ化反応と併せることで、単純なジアリールアミンを出発原料とした二段階の C-H アミノ化反応を経るジアリールジヒドロフェナジン類の合成を実現した。</p> <p>第五章では、第一章の C-N カップリングと同様な触媒系において、2-ナフチルアミン誘導体と芳香族ハロゲン化物を反応させると、ナフチル基の 1 位での C-H アリール化体と C-N カップリング体が同時に生成するとともに、C-H アリール化体が主生成物として得られることを見出している。Grignard 反応剤を用い 2-ナフチルアミン誘導体のマグネシウムアミドを調製後、芳香族ハロゲン化物と触媒量のフッ化鉄(III)・三水和物を加え、加熱攪拌することで、ナフチル基の 1 位での C-H アリール化体と C-N カップリング体の混合物が中程度から高収率で得られる。また、フェナントリルアミン誘導体を基質に用いた場合も、同様な選択性の発現が観測されている。芳香族ハロゲン化物と強塩基から生じるベンザイン中間体を用いたジアリールアミンへのアリール化反応において、C-H アリール化と <i>N</i>-アリール化体が同時に生成する反応が過去に報告されているが、その中間体由来の二つの位置異性体が生じるといった選択性の課題が残る。本手法では、適切に反応条件を制御し、また基質構造をデザインすることで、C-N カップリング反応から C-H アリール化反応へのスイッチが可能である事を示した最初の例である。有用性の高い多環芳香族ビアリールアミン類の効率合成に繋がる新反応であり、合成化学的に重要な反応の発見を行った。</p> <p>以上、本学位論文に示された鉄触媒炭素-窒素及び炭素-炭素結合生成反応の開発は、新規機能性芳香族アミン類の構築への応用が期待される。</p>			

本学位論文は、鉄ジアミド種を触媒活性種として用いた炭素-窒素及び炭素-炭素結合生成反応の開発に関する研究成果をまとめたものであり、主な成果の概要は以下のとおりである。

第一章:ジアリールアミンと無保護のアミノ基やヒドロキシ基を有する芳香族ハロゲン化物の官能基選択的 C-N カップリング反応を開発した。求電子剤として、無保護のハロカルバゾール、ハロインドール、ハロアニリン、ハロフェノールを用いることができ、同官能基を有するトリアリールアミン類の直接的な合成を可能とした。また、本反応を用いることで、熱活性化型遅延蛍光材料である DACT-II の短段階合成を達成した。

第二章:新規オルト位 C-F アミノ化反応を用いることで、有機電子材料や光酸化還元(フォトレドックス) 有機触媒として応用展開が期待されるジアリールジヒドロフェナジン類を合成容易なジアリールアミンからワンポットで合成することに成功した。ハロゲン基 (F, Cl, Br) の共存が可能であり、従来合成が難しかった置換様式のジアリールジヒドロフェナジン類の簡便合成を可能とした。

第三章:ジアリールアミンの分子間オルト位 C-H アミノ化反応を開発し、窒素原子上に三つのアリール基を有するオルトフェニレンジアミン類を単純なジアリールアミンから一段階で合成することに成功した。

第四章:鉄触媒分子内 C-H アミノ化反応を開発し、第三章で得られたオルトフェニレンジアミン類からジアリールジヒドロフェナジン類への分子変換を実現した。第三章の分子間 C-H アミノ化反応と併せることで、単純なジアリールアミンを出発原料とした分子間および分子内二段階の C-H アミノ化反応を経るジアリールジヒドロフェナジン類の合成を実現した。

第五章:芳香族ハロゲン化物の鉄触媒 C-N カップリング反応の条件下において、2-ナフチルアミン誘導体を求核剤として用いると、ナフチル基の 1 位での C-H アリール化が主反応として進行することを見出した。本反応を用いることで、複雑な置換様式のビアリールアミン誘導体の簡便合成を可能とした。

以上、本学位論文に示された鉄ジアミド種を触媒活性種として用いた炭素-窒素及び炭素-炭素結合生成反応の開発は、新規機能性芳香族アミン類の合成と新たな有機電子材料の開発への応用が期待されるものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 31 年 2 月 22 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。